



ASL VC



NEW

FARMACOVIGILANZA FLASH



Vol. 1, No. 6, Luglio 2017

RISK
Management

Fotosensibilità da farmaci.

Negli ultimi anni si sta registrando un incremento dell'incidenza di reazioni di fotosensibilità dovute a farmaci sistemici o topici, profumi, cosmetici o piante medicinali. A ciò si aggiungono anche la riduzione dello strato di ozono con conseguente incremento delle radiazioni UV, l'incremento dell'uso delle lampade abbronzanti e la sensibilità individuale ai raggi ultravioletti.

Le reazioni di fotosensibilizzazione solitamente sono simili a un'intensa scottatura solare (comparsa di eritema, edema, papule, reazioni orticarioidi con eventuale formazione di vescicole), che a sua volta viene considerata una risposta patologica normale all'esposizione solare. La diagnosi si basa principalmente sull'area della pelle danneggiata e su un'analisi accurata della storia clinica, ossia sul tempo di manifestazione del sintomo in relazione all'esposizione agli UV.

I farmaci somministrati possono scatenare una fotodermatite farmaco-indotta attraverso due principali meccanismi: la fototossicità o la fotoallergia. Le reazioni fototossiche presentano incidenza elevata, sono dose dipendenti e richiedono un tempo di esposizione da minuti ad ore, è interessata solamente la parte della pelle esposta al sole e l'aspetto clinico è quello di un'esagerata scottatura; la luce reagendo con alcune componenti dei farmaci produce sostanze chimiche tossiche per le membrane cellulari o per il DNA. Le reazioni fotoallergiche hanno bassa incidenza, non sono dose dipendenti e necessitano di una precedente esposizione, il tempo di esposizione va dalle 24 alle 72 ore, si possono diffondere

Farmaci e sole: il ketoprofene non è l'unico a reagire.

Il ketoprofene è un farmaco antinfiammatorio non steroideo usato per il trattamento del dolore e delle condizioni di natura infiammatoria. Il suo uso non è esente da effetti indesiderati che riguardano soprattutto la cute e sono principalmente dovuti a fenomeni di fotosensibilizzazione.

Questo tipo di reazioni è più comunemente riportato con le formulazioni topiche a causa della più alta concentrazione di farmaco a livello della cute.

Il ketoprofene può dare anche dermatiti da contatto di natura fotoallergica, con lesioni polimorfe ed eczematoze, che dipendono dalla dose e possono estendersi anche ad aree non irradiate.

La fotosensibilizzazione cutanea da ketoprofene è un evento atteso; nella scheda tecnica dei farmaci che lo contengono, infatti, sono presenti delle specifiche avvertenze. I medici ed i farmacisti devono avvisare i pazienti che durante il trattamento e nelle due settimane successive è assolutamente controindicato esporsi alla luce solare, compreso il solarium.

In questo numero

Fotosensibilità da farmaci.	1
Farmaci e sole: il ketoprofene non è solo.	1
Bendamustina: incremento della mortalità.	2
Mezzi di contrasto a base di gadolinio: restrizioni.	2
Metilprednisolone iniettabile contenente lattosio.	2
Il caffè verde e il "Mago di Oz".	3
Denosumab: osteonecrosi canale uditivo esterno.	3
Vitamina D in alte dosi: prevalenza e rischi.	3
Iperkaliemia iatrogena e da interazione.	4

anche ad area della cute non esposta al sole, si manifestano come dermatiti da contatto; si tratta di una reazione immunologica cellulo-mediata (tipo IV) dovuta all'attivazione da parte della luce di sostanze chimiche contenute nei farmaci.

Se l'eruzione è diffusa, è molto probabile che sia avvenuta un'esposizione a una sostanza fotosensibilizzante assunta per via sistemica, mentre se è localizzata si tratta presumibilmente di una reazione di un fotosensibilizzante topico. Non sempre è possibile distinguere chiaramente se una reazione è di tipo fototossico o fotoallergico e uno stesso farmaco può rendersi responsabile di entrambe le situazioni.

Approfondimento: FOCUS Farmacovigilanza
<http://www.farmacovigilanza.eu/node/914>

Ma anche altri farmaci possono indurre reazioni di fotosensibilità, con un meccanismo di tipo fototossico o fotoallergico, o con entrambi. Si tratta di: contraccettivi orali (etinilestradiolo, desogestrel), farmaci cardiovascolari (diltiazem ed amiodarone), diuretici (furosemide e idroclorotiazide), FANS (naproxene, celecoxib e salicilati), neurolettici (imipramina e fenotiazine), antistaminici (prometazina), antimicrobici (tetraciline, chinolonici e sulfamidici), antifungini (voriconazolo, ketoconazolo, itraconazolo e griseofulvina), ipoglicemizzanti orali della classe delle sulfoniluree (glipizide), retinoidi (isotretinoina) e farmaci citotossici (fluorouracile, vinblastina, dacarbazina, procarbazina e metotrexato).

Il caldo influisce anche sulla conservazione dei farmaci in generale: attenzione a temperature superiori ai 25°, facilmente raggiungibili.

Approfondimento: AIFA – Dossier Farmaci & Estate.
http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/dossier_farmaci_estate.pdf.

Farmacovigilanza Flash è un bollettino che si occupa di sicurezza dei farmaci. È lo strumento utilizzato dall'Ufficio Farmacovigilanza della ASL VC per raggiungere gli operatori sanitari dell'azienda, con l'obiettivo di diffondere informazioni sui rischi correlati all'uso dei farmaci, comunicare i provvedimenti regolatori e promuovere la segnalazione delle sospette reazioni avverse.



Bendamustina: incremento della mortalità in studi recenti.

Bendamustina è un farmaco antineoplastico peculiare, che associa nella sua struttura chimica un agente alchilante (mostarda azotata) ed un antimetabolita analogo della purina, indicato per:

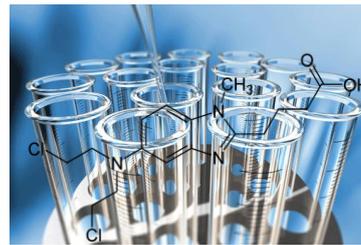
- trattamento di prima linea per la leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in pazienti per i quali la combinazione con la chemioterapia a base di fludarabina non è appropriata;
- linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione di malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab;
- trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie – Salmon II con progressione o stadio III) in combinazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un trattamento contenente talidomide o bortezomib.

In recenti studi clinici è stato osservato un incremento della mortalità quando bendamustina è stata utilizzata in trattamenti combinati non approvati o al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Gli eventi tossici fatali registrati sono stati causati principalmente da infezioni (opportunistiche), ma si sono registrati anche eventi fatali per tossicità di tipo cardiaco, neurologico e tossicità respiratorie.

Si richiama l'attenzione dei medici prescrittori anche sugli importanti aspetti emersi sul profilo di sicurezza del farmaco provenienti dai dati post-marketing.

- Infezioni fatali e gravi si sono verificate nel trattamento con



Bendamustina è un farmaco a brevetto scaduto disponibile in Italia sia come specialità medicinale con il nome commerciale Levact® sia come farmaco equivalente delle Aziende Accord, Dr. Reddy's, Eg e Medac.

bendamustina, incluse infezioni batteriche (sepsi, pneumonia), e infezioni opportunistiche come Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), virus varicella zoster (VZV) e infezioni da cytomegalovirus (CMV).

- Si è verificata anche la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori cronici del virus che, in alcuni casi, ha portato ad un'insufficienza epatica acuta o a esito fatale.
- I trattamenti con bendamustina possono causare una prolungata linfocitopenia (<600 cellule/μl) e una bassa conta di linfociti T CD4+ (cellule T-helper) (< 200 cellule/μl) che potrebbe persistere fino a 7-9 mesi dopo il completamento del trattamento, in particolare quando bendamustina è in combinazione con rituximab. Pazienti con linfocitopenia e una bassa conta di linfociti T CD4+ dopo il trattamento con bendamustina sono più suscettibili di infezioni (opportunistiche).

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/LEVACT_DHPC_23.06.2017.pdf



Mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio: restrizioni d'uso.

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha confermato che vi sono evidenze convincenti di accumulo di gadolinio nel cervello in seguito all'uso dei mezzi di contrasto a base di gadolinio. Non sono state identificate condizioni specifiche legate all'accumulo di gadolinio nel cervello, tuttavia le conseguenze cliniche non sono conosciute.

A seguito della revisione, il PRAC raccomanda che i mezzi di contrasto lineari acido gadoxetico e acido gadobenico devono essere utilizzati solamente per le scansioni del fegato, nelle situazioni in cui soddisfano un'importante esigenza diagnostica. Inoltre, l'acido gadopentetico deve essere usato solamente per la scansione delle articolazioni, poiché la concentrazione di gadolinio della formulazione utilizzata per l'iniezione intra-articolare è molto bassa.

Tutti gli altri mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio per uso endovenoso (gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide) devono essere sospesi.

I mezzi di contrasto macrociclici, invece, sono più stabili e hanno minore propensione a rilasciare gadolinio; possono continuare ad essere utilizzati nelle rispettive indicazioni autorizzate, ma alla dose più bassa in grado di migliorare le immagini in modo sufficiente e solo quando non sia appropriato effettuare scansioni del corpo non intensificate.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gadolinium_IT_07.07.2017.pdf



Medicinali iniettabili a base di metilprednisolone contenenti lattosio.

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato che i medicinali iniettabili a base di metilprednisolone contenenti lattosio (Solu-Medrol®), che contengono potenzialmente tracce di proteine del latte vaccino, non devono essere utilizzati nei pazienti con allergia nota o sospetta alle proteine del latte vaccino.

Inoltre, i pazienti trattati per una reazione allergica con metilprednisolone devono interrompere il trattamento se i sintomi peggiorano o se sviluppano nuovi sintomi.

Le raccomandazioni seguono ad una revisione che ha evidenziato che il lattosio derivato dal latte vaccino può introdurre tracce di proteine del latte vaccino nel medicinale e può determinare reazioni in pazienti allergici a queste proteine. Questo è particolarmente pericoloso nei pazienti già trattati per una reazione allergica poiché suscettibili a sviluppare nuove reazioni allergiche. In questo caso, può essere difficile stabilire se i sintomi manifestati dal paziente siano dovuti a una nuova reazione allergica causata da medicinali a base di metilprednisolone contenenti lattosio o ad un peggioramento della condizione iniziale. Ciò può portare alla somministrazione di ulteriori dosi che aggraverebbero ulteriormente le condizioni del paziente.

Approfondimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/methylprednisolone_IT_07.07.2017.pdf

Aiutaci a rendere i farmaci più sicuri.

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

Segnalare una sospetta ADR contribuisce a raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza d'uso dei farmaci. Usa www.vigifarmaco.it.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Il caffè verde ed il “Mago di Oz”.

Il dottor Mehmet Cengiz Öz conduce da tempo un suo show televisivo, molto seguito negli Stati Uniti e trasmesso in Italia su Fox Life (The Dr. Oz Show), in cui dà dritte e consigli medici per vivere meglio. In alcune puntate Oz ha parlato dell'estratto di caffè verde, un intruglio che viene venduto come prodotto naturale dimagrante, ma che in realtà non ha effetti riscontrabili nella perdita di peso.

Il “caffè verde” consiste nei semi non tostati di diverse specie del genere *Coffea* nei quali è presente una quantità maggiore di acido clorogenico (un antiossidante), generalmente ridotta dal processo di tostatura.

Basandosi sui dati scientifici provenienti dal Natural Medicines Comprehensive Database si può dire che le evidenze sono insufficienti per l'utilizzo del caffè verde in condizioni quali: diabete di tipo 2; morbo di Alzheimer; ipertensione ed obesità.

Il caffè verde è considerato “possibilmente sicuro” se assunto per via orale e, sebbene ancora non esista un dosaggio raccomandato, le quantità assunte non dovrebbero essere superiori a 480 mg/die, per un massimo di 12 settimane. Alcuni estratti

commerciali sono stati utilizzati senza problemi di sicurezza in dosi fino a 200 mg 5 volte/die, per massimo 12 settimane.

Il caffè verde, come il caffè normale, contiene caffeina, pertanto può causare gli effetti indesiderati correlati alla sua presenza: insonnia, nervosismo, disturbi gastrointestinali, tachicardia, tachipnea. Il consumo di elevate quantità di caffè potrebbe anche causare cefalea, ansia, agitazione e aritmie.

In alcune condizioni patologiche è opportuno osservare alcune precauzioni: anomalie nei livelli di omocisteina, coagulopatie, disturbi d'ansia, diabete, diarrea, glaucoma, ipertensione, ipercolesterolemia, osteoporosi, sindrome dell'intestino irritabile, gravidanza e allattamento.

Particolare cautela andrebbe esercitata nell'associazione di caffè verde e alcuni farmaci tra cui: alendronato, clozapina, efedrina, litio, agonisti beta adrenergici, anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici, teofillina.

Approfondimenti: U.S. National Library of Medicine – Medline Plus
<https://medlineplus.gov/druginfo/natural/1264.html>



L'Autorità Europea per la sicurezza alimentare (Efsa) ha esaminato i dati sul caffè verde e sul suo ruolo nel controllo del peso e non li ha ritenuti validi, non trovando correlazione tra acido clorogenico e perdita di peso.

Efsa Journal 2011; 9(4): 2057.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno indotta da denosumab.

L'Agenzia Regolatoria inglese dei farmaci (MHRA) nel dicembre 2015 aveva pubblicato un articolo in merito ad alcune rare segnalazioni di osteonecrosi del canale uditivo esterno con bisfosfonati; da allora, tale rischio è stato tenuto sotto stretto controllo anche in merito a denosumab, considerato che entrambi i prodotti sono noti per essere associati ad osteonecrosi della mascella/mandibola.

In tutto il mondo, oggi, sono presenti 5 segnalazioni di osteonecrosi del canale uditivo esterno in pazienti trattati con 60 mg di denosumab per l'osteoporosi.

MHRA informa gli operatori sanitari in merito alla necessità di prendere in considerazione la possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno nei pazienti che assumono denosumab e che presentano sintomi otologici, incluse infezioni croniche, o in pazienti con sospetto colesteatoma (massa di cellule epiteliali in accrescimento progressivo, localizzata nell'orecchio).

Devono, inoltre, essere considerati come possibili fattori di rischio l'uso di steroidi e la chemioterapia, con o senza fattori di rischio locali come infezione o trauma. I pazienti devono essere informati circa l'importanza di segnalare qualsiasi dolore, otorrea o infezione a carico dell'orecchio durante il trattamento con denosumab.

È noto che altri farmaci possono indurre osteonecrosi della mandibola/mascella, quali i farmaci antitumorali ad azione anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib e sorafenib).

Approfondimenti: Drug Safety Update volume 9 issue 4, December 2015: 3.
 Drug Safety Update volume 10 issue 11, June 2017: 1.

Alte dosi di vitamina D: prevalenza d'uso e rischi correlati.

Sono in aumento le persone che, attraverso supplementi ad alte dosi, assumono quantità di vitamina D superiori a quelle raccomandate, raggiungendo in alcuni casi anche livelli pericolosi per la salute.

È quanto emerge da un lavoro dei ricercatori della University of Minnesota di Minneapolis e della Johns Hopkins University di Baltimora che ha valutato le tendenze nell'assunzione giornaliera di supplementi a base di vitamina D pari o superiori a 1.000 IU e pari o superiori a 4.000 IU, nel periodo compreso tra il 1999 e il 2014, utilizzando i dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

La dose raccomandata di Vit. D è di 600 IU/die prima dei 70 anni e di 800 IU/die dopo i 70.

Il report ha mostrato che, per livelli di assunzione maggiori del limite tollerabile superiore (4.000 IU/die), la Vit. D può creare danni quali la calcificazione vascolare o dei tessuti molli. La prevalenza di persone che assumevano giornalmente 1.000 o più IU di Vit. D è passata dallo 0,3% del 1999-2000 al 18,2% del 2013-2014. In netto aumento anche la prevalenza del consumo di Vit. D in dosi pari o superiori a 4.000 IU/die: dallo 0,1% precedente al 2005-2006 al 3,2% del periodo 2013-2014. Il consumo di dosi tanto elevate è diffuso soprattutto nelle donne, negli individui bianchi non-ispatici e negli ultrasessantenni.

Un altro lavoro neozelandese ha dimostrato l'inefficacia delle alte dosi di Vit. D nella prevenzione del rischio cardiovascolare (CVD).

Approfondimenti: JAMA.2017;317(23):2448-50. JAMA Cardiol.2017;2(6):608-16
 U.S. Department of Health – National Institute of Health (NIH)
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#h8>.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!

Iperkaliemia da farmaci e da interazioni farmacodinamiche.

Di solito, l'iperkaliemia è causata da una combinazione di fattori; tuttavia, sono più spesso implicati l'insufficienza renale e i farmaci. In particolare, l'aumentato impiego di farmaci che interagiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone ha determinato un incremento nella prevalenza dell'iperkaliemia.

Il potassio (K⁺) svolge un ruolo chiave nella conduzione degli impulsi nervosi e nella contrazione muscolare; per iperkaliemia si intende una concentrazione di K⁺ serico >5,5 mEq/L.

Spesso l'iperkaliemia è asintomatica e si riscontra casualmente effettuando gli esami di laboratorio di routine; quando si manifesta, i sintomi sono aspecifici e soprattutto sono correlati alla funzionalità muscolare (parestesie, debolezza muscolare, senso di affaticamento) o cardiaca (palpitazioni).

I farmaci possono interferire con l'omeostasi del K⁺ promuovendo il passaggio transcellulare di K⁺ o alterandone l'escrezione renale (ad esempio tramite effetti sull'azione dell'aldosterone, sul rilascio di sodio o sulla funzionalità dei tubuli collettori). Il rischio di iperkaliemia è particolarmente elevato quando tali farmaci vengono somministrati a pazienti con insufficienza renale. Gli anziani e i pazienti con diabete sono particolarmente suscettibili.

Gli ACE-inibitori (ACEI) e i sartani (A2RA) sono sempre più utilizzati per proteggere la funzionalità renale e ridurre la mortalità cardiovascolare in pazienti ad alto rischio, soprattutto in quelli con diabete. Alterando la secrezione di aldosterone e riducendo la perfusione renale (e la velocità di filtrazione glomerulare), limitano l'escrezione di K⁺ dai reni. Tuttavia, nei pazienti con normale funzionalità renale non causano di solito iperkaliemia.

Gli antagonisti dei recettori dell'aldosterone di solito vengono prescritti per trattare i pazienti con insufficienza cardiaca

Approfondimento: <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/091130-05.asp>.

congestizia. Il rischio di sviluppare iperkaliemia è maggiore se questi farmaci sono assunti in concomitanza ad ACEI o A2RA, soprattutto nei soggetti anziani con insufficienza renale.

I FANS inibiscono la secrezione di renina (portando ad ipoaldosteronismo e riduzione dell'escrezione di potassio) e possono alterare la funzionalità renale; devono, pertanto, essere prescritti con cautela in pazienti con diabete e insufficienza renale, soprattutto se stanno assumendo in concomitanza ACEI o A2RA.

L'associazione tra un ACEI e un diuretico risparmiatore di K⁺ può



Patate, avocado, pistacchi, fagioli secchi, crusca e salsa di pomodoro sono tra gli alimenti più ricchi di potassio. Ma anche soia, datteri, mandorle, arachidi

causare una iperpotassiemia pericolosa, soprattutto in caso di ridotta funzionalità renale. Spironolattone e kanrenoato di potassio, pur avendo l'indicazione del trattamento dell'ipertensione arteriosa, vengono impiegati a basse dosi nello scompenso cardiaco grave nei pazienti già in terapia con ACEI e diuretici d'ansa. In questi pazienti devono essere monitorati i livelli di potassiemia e la funzionalità renale (la creatinemia non è un indicatore affidabile della funzione renale: nell'anziano, piccoli aumenti possono sottendere grandi riduzioni del filtrato glomerulare, ragione per cui il controllo va fatto sul GFR), evitando i sostituti del sale per l'alto contenuto di K⁺.

ASL VC

S.S. Risk Management
Responsabile dr. Germano Giordano
c.so M. Abbiate, 21
13100 VERCELLI

Telefono:

+39 0161 593120

Fax:

+39 0161 593829

Posta elettronica:

farmacovigilanza@aslvc.piemonte.it

Responsabile Farmacovigilanza:

dott. Roberto Corgnati

Per le modalità di segnalazione, per scaricare i modelli e per le possibilità di trasmissione, visitate il nostro sito Web al seguente indirizzo:

<http://www.aslvc.piemonte.it/organizzazione/ambito-del-farmaco/farmacovigilanza>

Si incoraggia la segnalazione di tutte le sospette reazioni avverse a farmaci, inclusi i vaccini, i prodotti da banco, i rimedi erboristici ed i prodotti delle medicine alternative.

In modo particolare, si richiede la segnalazione di:

- tutte le sospette reazioni avverse ai farmaci di nuova immissione in commercio;
- tutte le sospette reazioni dovute ad interazione farmacologica;
- tutte le sospette reazioni che hanno causato morte o hanno messo in pericolo la vita del paziente, richiesto un ricovero ospedaliero o prolungato una degenza in ospedale, o che hanno determinato invalidità o comportato un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- errori terapeutici e near misses.

Cosa segnalare? Non è necessario averne la certezza, basta il sospetto!